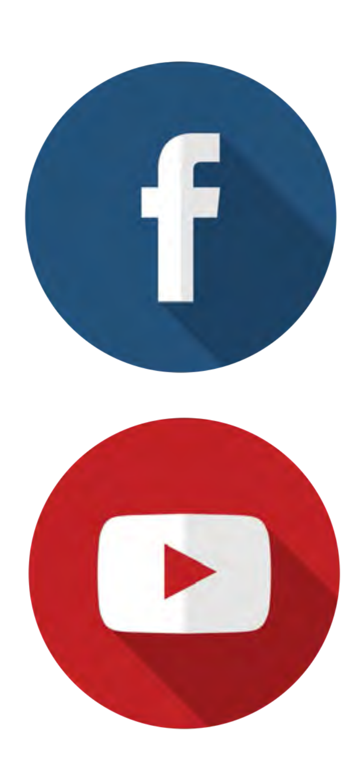
In the name of Allah, the Most Gracious, the Most Merciful







HIRSUTISME
ET
HYPERANDROGENIE

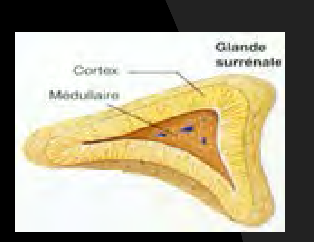
INTRODUCTION

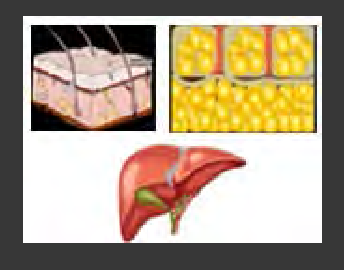
- L'hyperandrogénie: ensemble des signes cliniques et/ou biologiques secondaires à une imprégnation excessive en androgènes actifs chez la femme, dont la principale manifestation clinique est l'hirsutisme.

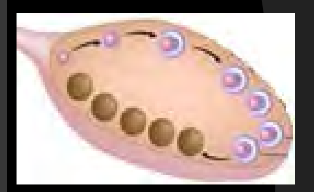
- Hirsutisme :
  - Défini par l'existence chez une femme, d'un excès de pilosité faciale et corporelle de topographie masculine.
  - Deux origines sont possibles:
    - Une hyper production d'androgènes.
    - Une hyper sensibilité du follicule pilo-sébacé aux androgènes (taux normaux).

RAPPELS PHYSIOLOGIQUES

- Chez la femme, les androgènes sont produits par :
  - ⇒ synthèse : corticosurrénales, ovaires,
  - ⇒ ou par conversion périphérique (foie, T. adipeux, peau).







- Ovaires et surrénales:
  - Δ4 Androstènedione et DHEA et son sulfate (SDHEA) +++: précurseurs à faible action.
  - La testostérone et la dihydrotestostérone (DHT): seuls androgènes actifs.
  - Mêmes systèmes enzymatiques et même intermédiaire, la prégnénolone.

CHOLESTÉROL
↓ 3β-OH-déshydrogénase
PRÉGNÉNOLONE → PROGESTÉRONE
↓ 17α-hydroxylase ↓
17OH PRÉGNÉNOLONE → 17α PROGESTÉRONE
↓ 17,20-desmolase ↓
DHEA → Δ4 ANDROSTÈNEDIONE → (Aromatase) Œstrone
17β-OH-déshydrogénase ↓ ↓
TESTOSTERONE → ESTRADIOL

Surrénales

Ovaires

Cholestérol
Prégnénolone → Progestérone
Déhydroépi-androstérone → Androstènedione
Testostérone
Cellule de la thèque interne
Aromatase
Œstrone
Œstradiol
Cellule de la granulosa

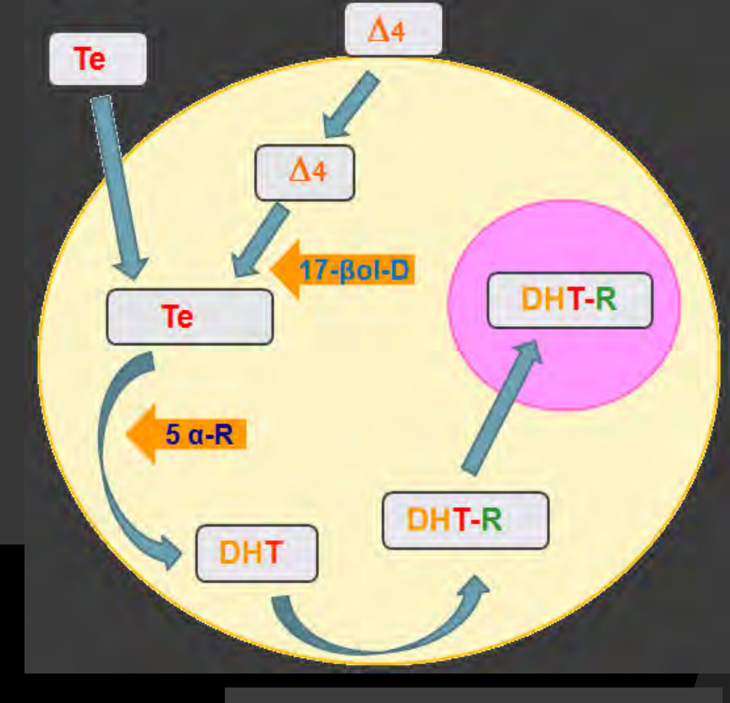
La majorité de
la testostérone
provient
de la conversion de la Δ4.

- Transport de la testostérone: **TeBG** (SHBG) + albumine + libre: active (2%)

- Dans les tissus cibles, la testostérone agit sous sa forme initiale ou le plus souvent, est préalablement réduite en **DHT** / **5α réductase**

Tissus cibles des androgènes:

- **Peau /follicules pilosébacés**
- **Musculature (morphotype androïde)**
- **Tissu adipeux**
- **OGE (clitoris/grandes lèvres)**
- **Voix (rauque)**
- **Os et cartilages**
- **SNC**



5 α-R: 5 α réductase

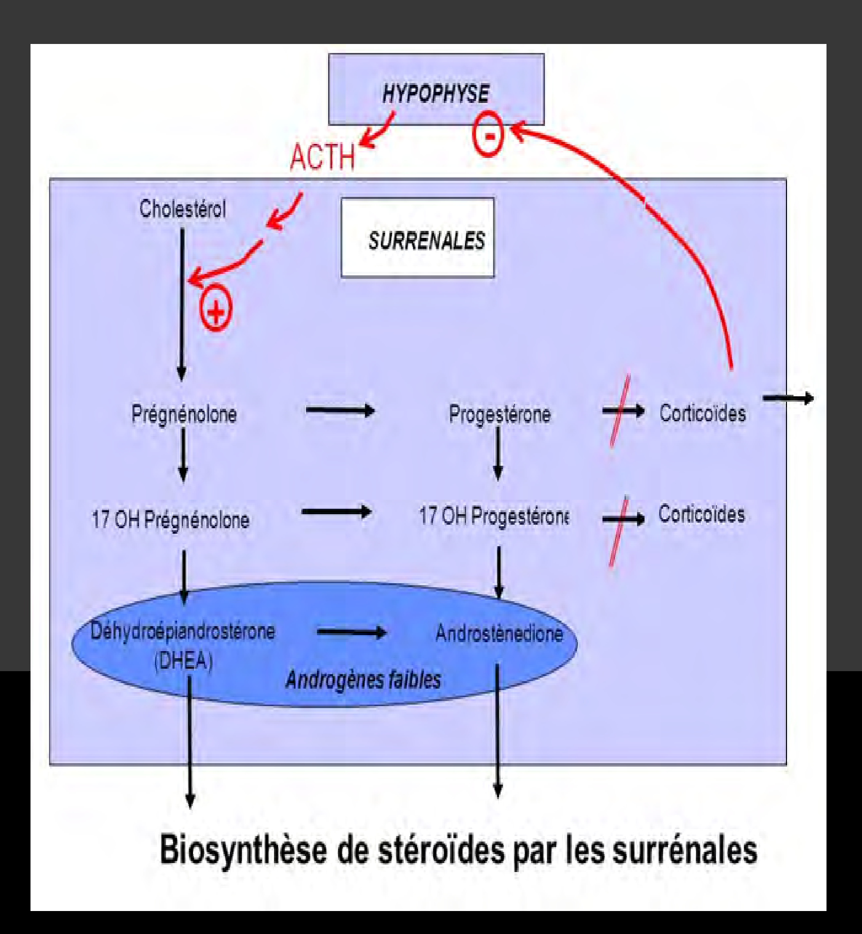
DHT : Dihydrotestostérone

R : récepteur cytosolique

Mode d'action des androgènes

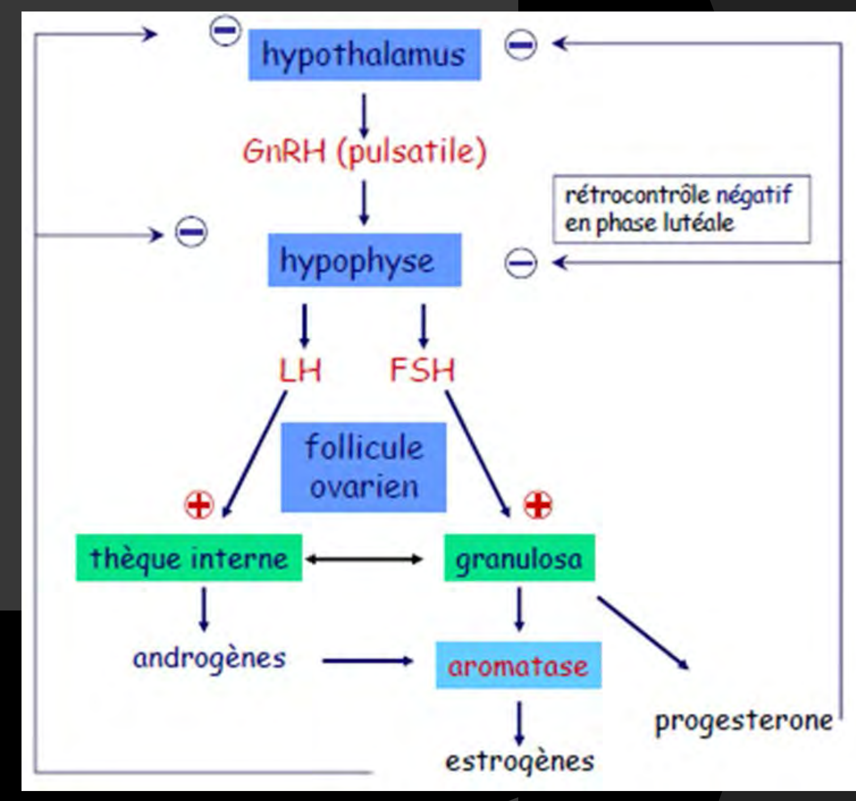
REGULATION DE LA SECRETION DES ANDROGENES FEMININS

Surrénales



Biosynthèse de stéroïdes par les surrénales

Ovaires

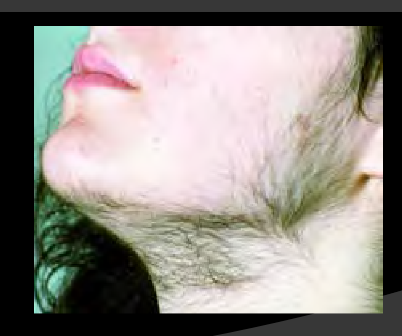


CLINIQUE

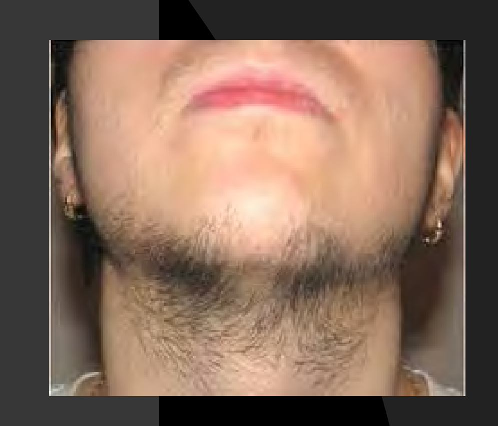
- L'hyperandrogénie (femme), peut affecter l'unité pilo-sébacée, l'ovulation et générer des T. métaboliques.

Hirsutisme:

- Pilosité présente: visage, thorax, abdomen, ligne médiane, dos … Les poils sont épais, longs et pigmentés.
- A différencier de l' hypertrichose : ↑ de la pilosité normale.
- Défini cliniquement/ score de Ferriman-Gallwey > 8
  - Subjectif
  - Semi-quantitatif.









Score de Ferriman et Gallwey . Coter de 1 à 4 la présence et l'intensité de la pilosité.







Autres signes cutanés

- Acné, inflammatoire, sévère , à répartition masculine, au (-) 2 sites.
- Séborrhée.
- Epaississement peau.





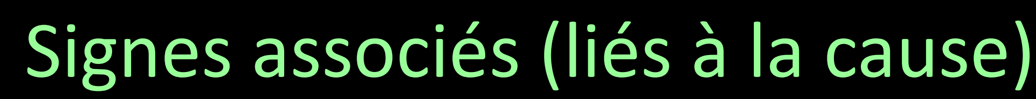
Troubles du cycle

- Spanio/aménorrhée, dys/anovulations

Signes de virilisation

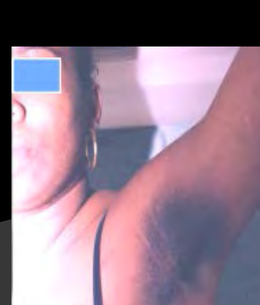
- Hypertrophie musculaire (morphotype androïde)
- Golfs frontaux/alopécie
- Hypertrophie clitoridienne
- Voix rauque (masculine)
- Hypotrophie mammaire





Signes associés (liés à la cause)

- Hypercorticisme, femme petite et trapue.
- HTA, acanthosis nigricans.



BIOLOGIE

Bilan d'hirsutisme

- TSH
- Prolactine
- Testostérone totale
- DHEAS
- 17-OH progestérone
- FSH, LH, estradiol (si aménorrhée)

PRINCIPALES ETIOLOGIES

Ovariennes
- Tumeurs ovariennes.
- SOPK+++ (80%)
- Hyperthécose.

Surrénaliennes
- Tumeurs surrénaliennes.
- Hyperplasie congénitale des surrénales (1,4-4%)

TABLEAU D' HYPERANDROGENIE

Autres
- Maladie de Cushing
- Hyperprolactinémie

Hypersensibilité aux androgènes (8%)

Causes:

>90% production ↑
-ovaires
-surrénales

<10% sensibilité ? ↑

N Engl J Med 2005;353:2578-88.

L'interrogatoire est primordial pour l'enquête étiologique:

En premier lieu, éliminer les causes médicamenteuses:

- Prise de stéroïdes anabolisants
- Progestatifs de synthèse ayant des effets androgéniques
- Certains neurotropes comme acide valproïque

Cas similaires dans la famille, consanguinité parentale, âge de la puberté, âge de début (péri pubertaire ou à distance) et mode d'évolution des symptômes (aigu ou chronique), troubles des règles et leur ancienneté, hypofertilité…

Un hirsutisme para-pubertaire, d'évolution lente, évoque une cause fonctionnelle. En revanche, un hirsutisme récent et explosif fait craindre une origine tumorale.

Syndrome des Ovaires Polykystiques:





- 80 % des causes des hyperandrogénies.
- Femmes jeunes (5 à 10 %). Adolescentes (20-25 %).
- Maladie multigénique et multifactorielle.
- Arrêt de de la maturation folliculaire.

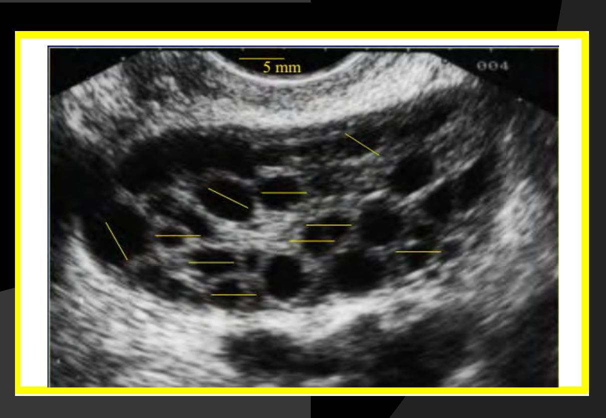
Clinique:

- Début pubertaire ; peu évolutif et d'intensité variable.
- Hyperandrogénie + T. des règles, anovulation et infertilité. Avec un risque accru de Sd métabolique, particulièrement pour les obèses.

Critères diagnostiques: ∃ce de 2 des 3 critères de Rotterdam :

1. Oligo et/ou anovulation chronique.
2. Hyperandrogénie clinique et/ou biologique.
3. V3 ovaire > 10 ml et/ou ∃ce ≥ 12 follicules de 2 à 9 mm/ ovaire.

Testostérone: 0,6 à 1,5 ng/ml.



HISTOIRE NATURELLE DU SOPMK

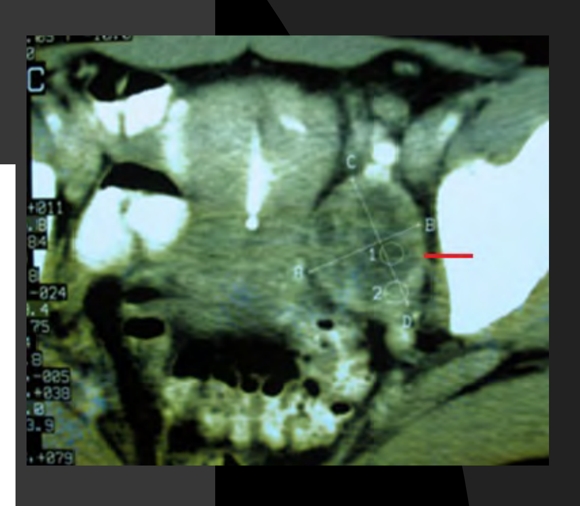
Hyperandrogénie, dysovulation

Syndrome métabolique

15 ans	25-30 ans	45 ans	55 ans
- Hyperandrogénie Clinique - Irrégularités menstruelles	-Infécondité -Hyperandrogénie	-Hyperandrogénie -Intolérance aux HDC	-Pb cardiologique -Diabète -Cancer endomètre

Tumeurs ovariennes :

- Arrhénoblastome Gonadoblastome
- **Signes cliniques:**
  - Début récent, explosif
  - Hyperandrogénie marquée avec signes de virilisation
  - Tr du cycle
- **testostérone > 1,2 ng/ml** . Delta 4 ↑↑
- **Echographie:** ovaires multifolliculaires
  IRM . T ovarienne ou cathétérisme des veines ovariennes



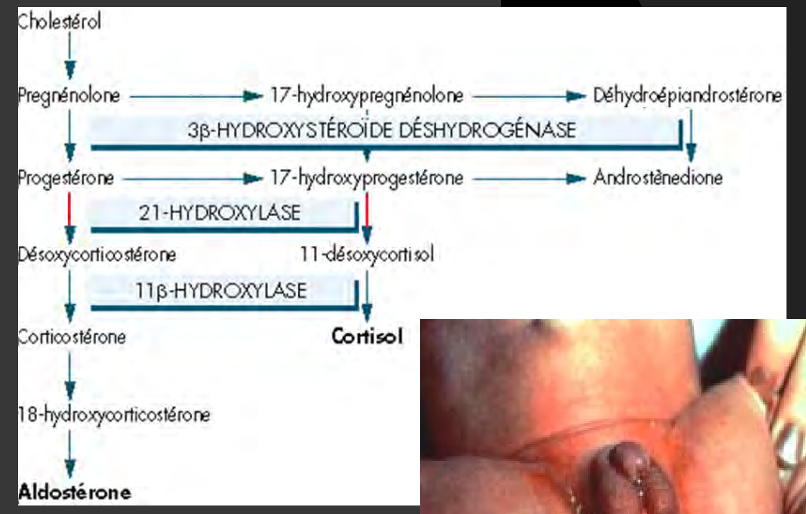
IRM: Tumeur ovarienne

Hyperthécose ovarienne (Hyperplasie bénigne mais intense du stroma de la théque):

- Même tableau que les Tm ovariennes.
- Les OeP freinent l'hyperandrogénie ovarienne.
- Au cathétérisme veineux: hypersécrétion des deux ovaires.

Hyperplasie congénitale des surrénales:

- Pathologies génétiques II à un déficit d'une enzymes de la stéroidogénèse
- Transmission autosomique récessive.
- Le déficit en 21-hydroxylase (90%).
- Hyperandrogénie ± Déficit en cortisol et aldostérone .



Formes classiques (complètes):

- Ambiguïté sexuelle à la naissance chez les filles .
- Garçon: il peut exister une hypertrophie pénienne .
- Il peut exister un **syndrome de perte de sel** à la naissance par déficit en aldostérone : DSH majeure.
- Dans les deux sexes: le + souvent, puberté précoce + accélération de la croissance, soudure précoce des cartilages et une **petite taille définitive**.

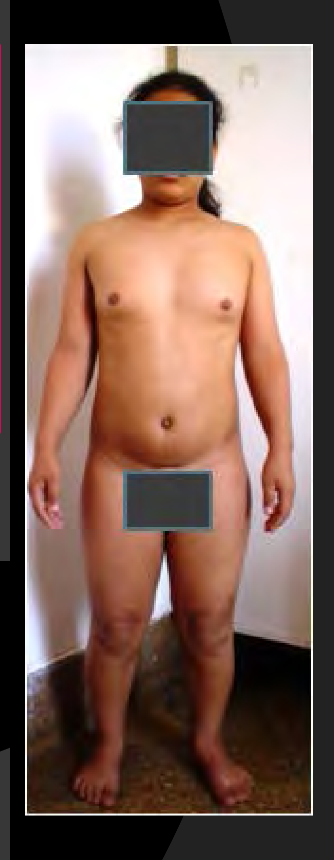
Dosage 17 OH P

- **Taux de base:**
  - > 5 ng/ml (15mM): Dg certain
  - 2-5 ng/ml: Faire test au synacthène

Formes à révélation tardive :

Les formes mineures (non classiques) n'expriment qu'un déficit minime en cortisol et une hyperandrogénie révélée dans l'enfance ou à l'âge adulte

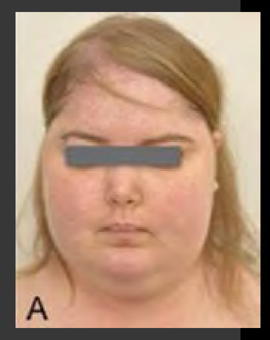
- Antécédents familiaux
- Début dans l'enfance ou péri-pubertaire
- Age osseux avancé avec une puberté précoce.
- Ménarchie tardive avec hirsutisme et troubles menstruels.
- Morphotype évocateur (léger virilisme, petite taille), parfois hypertrophie clitoridienne.

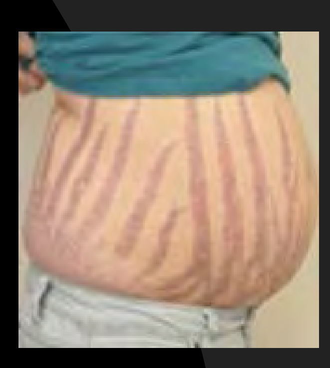


- 17 OHP de base normaux , élevés > 10 ng/ml après SO.
- Hyperandrogénie modérée : Testo subnormale.
- La freination à DXM normalise les androgènes

Tumeurs surrénaliennes:







Corticosurrénalome malin:

- Tumeurs très rares, agressives.
- Femmes d'âge jeune.
- Début récent, évolution explosive.
- Hyperandrogénie marquée/virilisation sévère.
- Hypercorticisme, troubles du cycles.
- Testostérone > 1,5 ng/ml.
- SDHEA > 20 µg/ml.
- TDM: tumeur hétérogène, volumineuse.



Adénome surrénalien:

- Tumeurs bénignes.
- Hyperandrogénie svt modérée avec T. du cycle ± Hypercorticisme.
- Testostérone > 1,5 ng/ml.
- TDM des surrénales: tumeur homogène, taille moyenne.

Autres causes :

MALADIE DE CUSHING

- **Signes cliniques:**
  - Hyperandrogénie, tr du cycle
  - obésité avec répartition faciotronculaire des graisses
  - Buffalo-neck
  - Vergetures abdominales et thoraciques larges et pourpres
  - Fragilité cutanée et capillaire
  - Erythrose faciale
  - HTA
- **Echographie:** ovaires multifolliculaires
- **Diagnostic par dosage du CLU/24 heures**

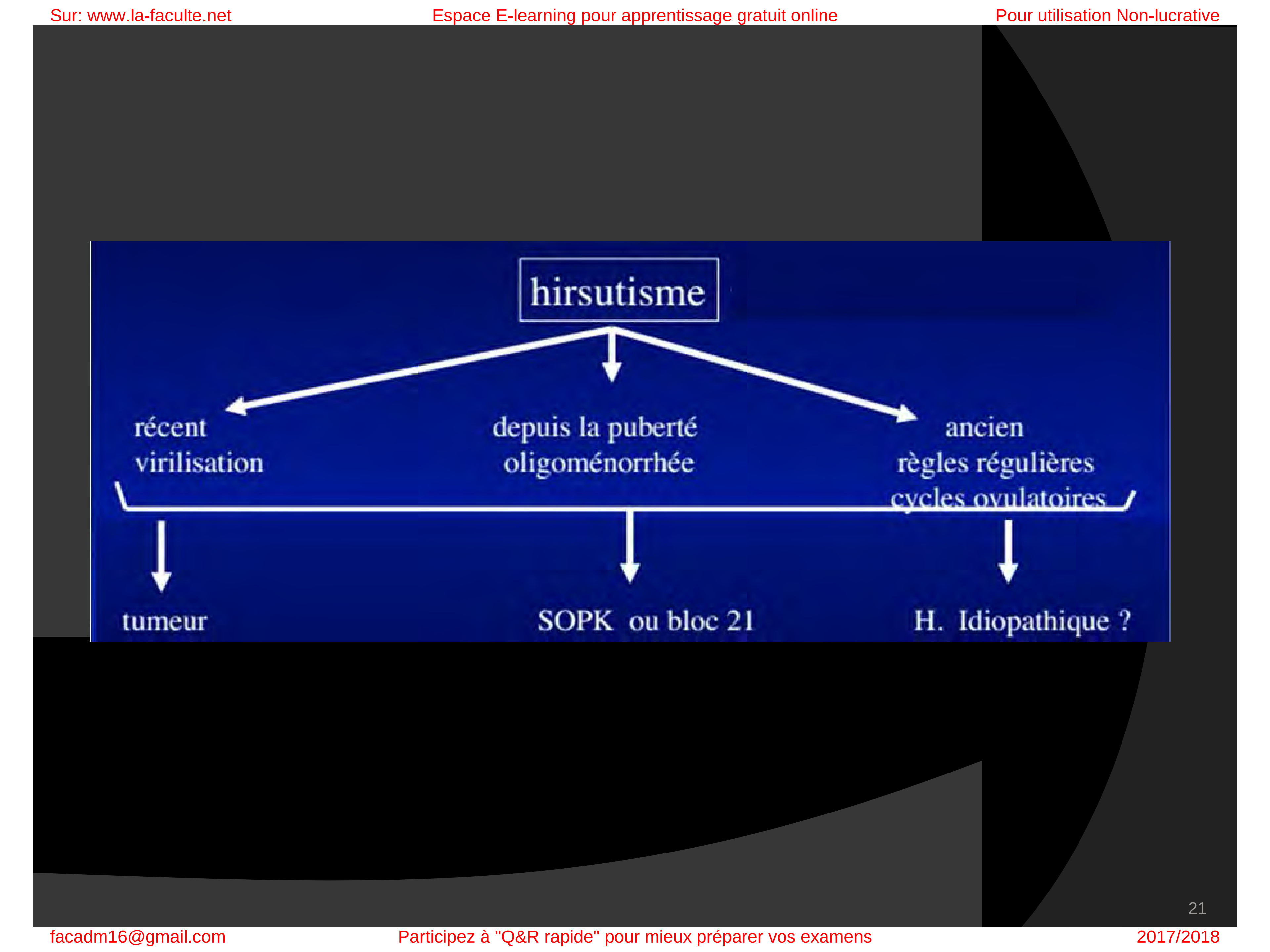
HYPERPROLACTINEMIES

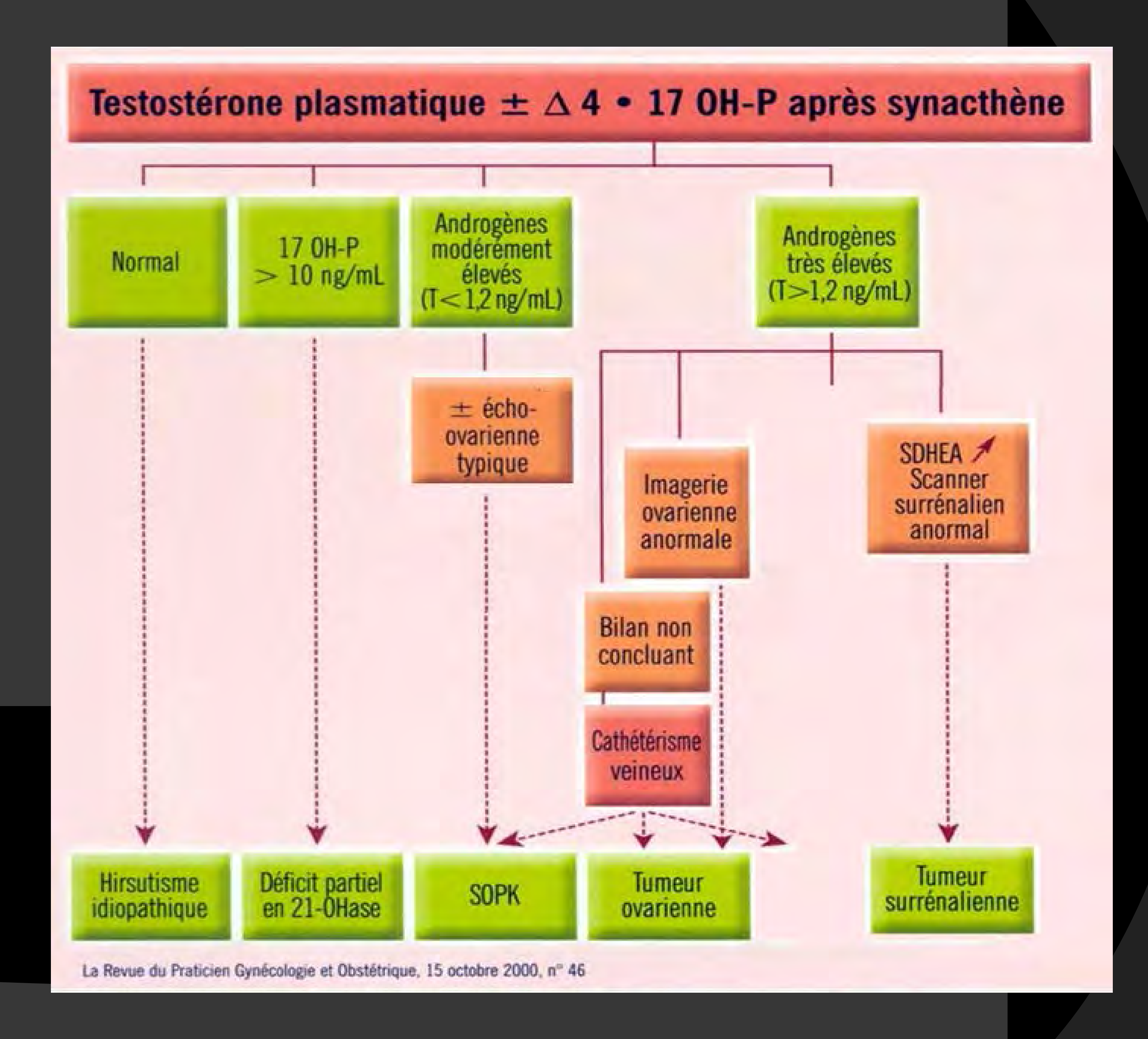
- oligoanovulation avec spanioménorrhée/aménorrhée
- galactorrhée
- Hyperandrogénie modérée surrénalienne (SDHEA)
- Echographie: ovaires multifolliculaires
- Dosage de PRL

Hirsutisme Idiopathique:

= Augmentation de la sensibilité des récepteurs du follicule pileux aux androgènes dont la sécrétion est normale.

- Hirsutisme modéré, isolé sans troubles du cycle.
- Début précoce à la puberté ou quelques années plus tard
- Évolution lente
- Contexte familial et ethnique.
- Testostérone et delta-4 normaux .
- Un taux d'élimination urinaire de 3 alpha androstanediol: élevé (= ↑de l'activité de 5 α réductase).


hirsutisme
récent
virilisation
depuis la puberté
oligoménorrhée
ancien
règles régulières
cycles ovulatoires
tumeur
SOPK ou bloc 21
H. Idiopathique ?


Testostérone plasmatique ± Δ 4 • 17 OH-P après synacthène
Normal
17 OH-P > 10 ng/mL
Androgènes modérément élevés (T<1,2 ng/mL)
Androgènes très élevés (T>1,2 ng/mL)
± écho-ovarienne typique
Imagerie ovarienne anormale
SDHEA ↗ Scanner surrénalien anormal
Bilan non concluant
Cathétérisme veineux
Hirsutisme idiopathique
Déficit partiel en 21-OHase
SOPK
Tumeur ovarienne
Tumeur surrénalienne
La Revue du Praticien Gynécologie et Obstétrique, 15 octobre 2000, n° 46

TRAITEMENT

- Il sera chirurgical pour les tumeurs et médical dans les autres cas.

Hyperplasie congénitale des surrénales :

- Précoces : traitement freinateur des androgènes par hydrocortisone ou déxaméthazone.
- Tardives : la prescription de déxamethasone (0,5 - 1 mg/j) est d'usage. Certains préconisent l'utilisation d'anti-androgènes : Androcur.

Syndrome des ovaires polykystiques :

Mesures cosmétiques:

- Décoloration, épilation électrique ou au laser
- Acné: traitement local
- Prescrit les premiers mois en attendant l'effet du traitement médical

Hygiène de vie : alimentation équilibrée et activité physique en cas de surpoids

Traitement médical :

Le choix dépendra de l'âge et de la demande de la patiente:

Troubles du cycle:

- Pilule EP
- Progestatif avec séquence de 12 à 14 jours par mois.

Hirsutisme:

- Traitement cosmétique
- Médicaments :

✓ Association d'un antiandrogène de référence: l'acétate de cyproterone (ANDROCUR) et un œstrogène selon ≠ protocoles.

Androcur = progestatif antigonadotrope puissant et anti-androgénes

Une prise 20 à 21 jours /mois + un 17 β œstradiol (voie orale, patch ou gel) pour éviter l' atrophie endométriale.

La Diane 35 est une pilule qui contient 2 mg d'androcur + ethynil œstradiol. Efficacité en 3 à 6 mois sur l' acné et en 6 mois sur l'hirsutisme.

✓ Autres médicaments : voir tableau

	Inhibition de sécrétion des androgènes				Blocage de l'action des androgènes		
Molécules	**Gluco CTC**	**Contraceptifs oraux**	**Agonistes du LHRH**	**Acétate de Cyprotérone**	**Spirono-lactone**	**Flutamide**	**Finastéride**
↓ LHRH + A. ovaire		Oui	Oui	Oui			
Blocage des Récépt				Oui	Oui	Oui	
Autres	↓ les A. surrén	↑ Σse de TeBG ⇒ ↓ Te. libre					(-) la 5 α réductase
Indications	HCS	SOPK	SOPK	SOPK	SOPK	SOPK	Idiopathique

Si désire de grossesse: Citrate de clomifène (clomid): inducteur de l'ovulation (2 cp/j de J3-J7) associé à un œstrogène de J3-J12. Surveillance attentive d'une éventuelle hyperstimulation ovarienne avec risque de rupture. Risque également de grossesses multiples.

CONCLUSION

- Les hyperandrogénies sont souvent révélées par un hirsutisme, motif fréquent de consultation.
- Quelques éléments cliniques et biologiques simples permettent de faire le tri entre ce qui n'est qu'une variante de la normale, un dérèglement fonctionnel ovarien et/ou surrénalien et enfin une tumeur androgéno-sécrétante, heureusement assez rare.
- Le mode d'installation de l'hirsutisme est capital : apparu en période pubertaire, d'évolution lente, il évoque une cause fonctionnelle. Récent et explosif il fait craindre une tumeur.

- Toute hyperandrogénie clinique nécessite un bilan hormonal limité en 1ère intention au dosage de la testostérone, SDHEA et 17-OHP.

- Parmi les causes d'hyperandrogénie, la dystrophie ovarienne polykystique est de loin la plus fréquente. Elle est source d’ hyperandrogénie, troubles du cycle et infertilité chez les femmes jeunes et s’associe à un risque métabolique et CV accru au long terme.

- Le traitement symptomatique repose sur les contraceptions OeP et surtout l'acétate de cyprotérone. Un traitement esthétique (décoloration, laser) associé au traitement médical, est souvent utile.